

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI  
(c) 2006 The Thomson Corp. All rts. reserv.

007051939

WPI Acc No: 1987-051936/198708

**Medicaments with sustained bio-availability - contg. active ingredients  
in powder and micro-granule form**

Patent Assignee: LAB VEYRON-FROMENT (VEYR-N)

Inventor: GIUSTINIAN V

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
FR 2584604	A	19870116	FR 8510801	A	19850715	198708 B

Priority Applications (No Type Date): FR 8510801 A 19850715

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
FR 2584604	A	13		

Abstract (Basic): FR 2584604 A

Pharmaceutical compsns. comprises 50-70 wt.% of a medicament (I) in powder form and 30-50 wt.% of a medicament (II) in the form of microgranules prepd. from crystalline and powdered (II), where (I) and (II) are the same or different substances with the same therapeutic indications.

(I) and (II) are analgesics, esp. paracetamol. (I) has an av. particle size of up to 250 (esp. up to 100) microns. (II) is in the form of microgranules prepd. from crystals with an av. particle size of 400-800 (esp. 500-750) microns and from a powder with an av. particle size of up to 250 (esp. up to 100) microns, the wt. ratio of powder to crystals being 3-5:1.

ADVANTAGE - The compsns. have better bioavailability kinetics than conventional tablets, i.e. give lower but longer-lasting blood levels of the active ingredient(s) on oral admin..

0/0

Derwent Class: B05

International Patent Class (Additional): A61K-009/16; C07C-103/38

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
—  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
—  
PARIS  
—

(11) N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

**2 584 604**

(21) N° d'enregistrement national :

**85 10801**

(51) Int Cl<sup>4</sup> : A 61 K 9/16, 9/14; C 07 C 103/38.

(12)

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 15 juillet 1985.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la  
demande : BOPI « Brevets » n° 3 du 16 janvier 1987.

(60) Références à d'autres documents nationaux appa-  
rentés :

(71) Demandeur(s) : *Laboratoire VEYRON-FROMENT (société  
à responsabilité limitée). — FR.*

(72) Inventeur(s) : *Virginie Giustiniani.*

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : *S.A. Fédit-Loriot.*

(54) Composition thérapeutique constituant une nouvelle forme galénique orale pour améliorer la cinétique de la biodisponibilité.

(57) La présente invention concerne une nouvelle composition thérapeutique constituant une nouvelle forme galénique d'administration par voie orale. Cette composition comprend :

50 à 70 parties en poids de moyen actif A sous forme de poudre et,

30 à 50 parties en poids de moyen actif B conditionné sous forme de microgranules à partir de poudre et de cristaux dudit moyen actif B.

Cette composition est particulièrement utile pour améliorer la cinétique de la biodisponibilité de moyens actifs, notamment les antalgiques et plus particulièrement le paracétamol.

FR 2 584 604 - A1

Composition thérapeutique constituant une nouvelle  
forme galénique orale pour améliorer la cinétique  
de la biodisponibilité.

La présente invention a trait à une nouvelle  
5 forme galénique pour améliorer la cinétique de la  
biodisponibilité de substances thérapeutiques, notamment  
les principes actifs antalgiques, par voie orale.  
Elle concerne plus précisément en tant que produit  
industriel nouveau, une composition thérapeutique  
10 comprenant pour administration orale au moins un principe  
actif sous forme de poudre et au moins un principe  
actif sous forme de microgranules.

Quand on administre par voie orale des  
principes actifs pulvérulents, on sait que les niveaux  
15 hématiques augmentent, atteignent leur maximum puis  
décroissent relativement rapidement dans le temps.

Dans le domaine galénique, un microgranule  
est une forme comprenant un noyau inerte ou de préférence  
constitué par un moyen actif, et des couches successives  
20 d'enrobage de matière inerte se désagrégeant dans  
l'organisme et de moyen actif. Quand on administre  
oralement des principes actifs conditionnés sous forme  
de microgranules, les niveaux hématiques augmentent  
très lentement, atteignent une valeur maximale nettement  
25 inférieure à celle des poudres et tardives par rapport  
à celles-ci, puis décroissent lentement. Globalement  
les microgranules, eu égard aux matières inertes se  
désagrégeant dans l'organisme, conduisent à un délitage  
(ou libération) des principes actifs prolongé dans  
30 le temps ou donnant ainsi lieu à un effet dit retard.  
Les microgranules peuvent être préparés selon une méthode  
connue en soi, voir à cet effet GB-A-793 808, FR-A-  
1 347 413 et FR-B-2 419 722.

Selon l'invention on préconise une nouvelle solution technique pour améliorer la cinétique de la biodisponibilité, selon laquelle on obtient, après administration orale, successivement (i) des concentrations sanguines en principe actif relativement élevées et rapides, puis (ii) un délitage prolongé ou effet retard dans le temps. En bref, cette nouvelle solution présente globalement les avantages des formes dites "pulvérulentes" (ou poudres) et des formes dites "liées" ou "enrobées" (ou microgranules), tout en supprimant ou réduisant essentiellement les inconvénients respectifs de ces formes. Elle assure un délitage contrôlé dans le temps après administration, avec dans une première phase dite d'attaque de hauts niveaux hématiques, puis dans une seconde phase dite d'entretien des niveaux hématiques soutenus dans le temps pour produire un effet retard ou prolongé.

La composition thérapeutique pour administration orale selon l'invention qui renferme un premier moyen actif sous une forme de poudre destiné à une indication thérapeutique donnée, et un second moyen actif lié, conditionné sous forme de microgranules et destiné à la même indication thérapeutique, est caractérisée en ce qu'elle comprend

- 50 à 70 parties en poids de moyen actif (A) sous forme de poudre, et
- 30 à 50 parties en poids de moyen actif (B) conditionné sous forme de microgranules à partir de poudre et de cristaux dudit moyen actif (B).

Dans ce qui suit par moyen actif on entend tout ingrédient actif constitué par un principe actif ou un mélange de principes actifs. Ici les moyens actifs A et B, qui peuvent être structurellement identiques

ou différents, sont destinés à une utilisation en thérapeutique pour la même indication.

La composition selon l'invention renfermant les moyens A et B offre en outre l'avantage de diminuer la toxicité et la dose quotidienne à administrer, tout en assurant, comme indiqué ci-dessus, des niveaux hématiques relativement élevés et rapides dans la phase d'attaque du traitement, d'une part, puis une libération prolongée dans la phase d'entretien, d'autre part.

Selon une autre caractéristique de l'invention le moyen actif A a une granulométrie moyenne inférieure ou égale à 250  $\mu\text{m}$ , de préférence inférieure ou égale à 150  $\mu\text{m}$ , et mieux inférieure ou égale à 100  $\mu\text{m}$ ; les microgranules qui renferment le moyen actif B sont élaborés à partir d'éléments B ayant une granulométrie moyenne comprise entre 400 et 800  $\mu\text{m}$ , de préférence supérieure à 500  $\mu\text{m}$  et inférieure ou égale à 750  $\mu\text{m}$  (i.e. les cristaux sus-visés), et de particules B ayant une granulométrie moyenne inférieure ou égale à 250  $\mu\text{m}$ , de préférence inférieure ou égale à 100  $\mu\text{m}$  (i.e. la poudre sus-visée) analogue ou similaire à la granulométrie moyenne du moyen A.

De façon avantageuse la composition selon l'invention comprendra 55 à 65 parties en poids de moyen actif A en poudre, et 40 à 45 parties en poids de moyen actif B conditionné sous forme de microgranules.

De façon également avantageuse, dans le moyen B, le rapport pondéral des particules de moyen actif ayant une granulométrie moyenne inférieure ou égale à 250  $\mu\text{m}$  (i.e. les éléments "pulvérulents") aux particules de moyen actif ayant une granulométrie moyenne comprise entre 400 et 800  $\mu\text{m}$  (i.e. les éléments "cristallisés") sera compris entre 3:1 et 5:1.

Il est clair selon l'invention que la composition thérapeutique que l'on préconise peut renfermer des ingrédients actifs réputés incompatibles entre eux. Si l'on veut utiliser deux principes actifs  
5 incompatibles, l'on peut, par exemple, incorporer l'un d'eux dans le moyen A en vue d'une libération essentiellement localisée au niveau de l'estomac, et l'autre dans le moyen B en vue d'une libération essentiellement localisée au niveau des intestins.

10 Le meilleur mode de mise en oeuvre de l'invention consiste à faire appel à des moyens A et B choisis parmi l'ensemble des substances antalgiques et leurs mélanges. Parmi les substances antalgiques qui conviennent on peut notamment citer les propoxyphène,  
15 glafénine, phénacétine, acétaminosalol, acétanilide, diflunisal, antipyrine, ethenzamide, noraminopyrine, aminopyrine (ou dipyrine), aminopropylon, paracétamol et leurs éventuels sels d'addition ou sels métalliques, tels que notamment les salicylate, acétylsalicylate,  
20 mandélate et méthyléthylglycolate d'antipyrine, la dipyrone, etc.

Selon un mode préféré de mise en oeuvre on fera appel à une seule substance antalgique, à savoir le paracétamol, qui répond à la nomenclature  
25 systématique de N-(4-hydroxyphényl)-acétamide, en tant que moyen A et moyen B.

Par ailleurs on préconise selon l'invention l'utilisation du paracétamol pour l'obtention d'un médicament antalgique destiné à une utilisation  
30 thérapeutique vis à vis des algies, ladite utilisation du paracétamol étant caractérisée en ce que le paracétamol intervient dans une même composition orale sous forme de poudre et sous forme de microgranules, pour améliorer la cinétique de la biodisponibilité.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention seront mieux compris à la lecture qui va suivre (i) d'exemples de préparation et (ii) de résultats d'essais, bien entendu l'ensemble de ces éléments n'est nullement limitatif mais est donné à titre d'illustration.

#### PREPARATION I

Obtention de gélules renfermant chacune 500 mg de paracétamol

(Exemple 1)

##### a) Formulation

- Moyen A :  
- paracétamol en poudre  
ayant une granulométrie  
moyenne inférieure ou  
égale à 150  $\mu\text{m}$ ..... 300 mg

- Microgranules..... 225 mg

- Contenu d'une gélule..... 525 mg

La composition des microgranules est la suivante :

- Moyen B :  
- paracétamol en poudre ayant  
une granulométrie moyenne  
inférieure ou égale à 150  $\mu\text{m}$ . 160 mg

- paracétamol cristallisé  
(cristaux sélectionnés  
par tamisage de façon  
à avoir des particules  
ayant une dimension  
comprise entre 550 et  
750  $\mu\text{m}$ ..... 40 mg

Polymères méthacryliques..... 20 mg

Talc..... 5 mg

Les gélules qui renferment chacune 525 mg de matière

sont de taille 0, par exemple du type à tête blanc opaque et à corps transparent, leur tunique comprend de la gélatine et du dioxyde de titane.

b) Fabrication

5    Phase 1 :

Préparer des cristaux de paracétamol sélectionnés par tamisage et dont la dimension est comprise entre 0,55 et 0,75 mm. Introduire les cristaux dans une turbine à dragéification après contrôle du poids mis en oeuvre. Préparer la quantité nécessaire de poudre de paracétamol et contrôler le poids mis en oeuvre. Préparer une solution de polymères méthacryliques à 12,5 % dans de l'éthanol. Contrôler les quantités utilisées lors du mélange.

15   Phase 2 :

Maintenir la température à  $20^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$  au niveau des cristaux de paracétamol. Appliquer, à l'aide d'une pompe, la solution alcoolique de polymères méthacryliques. Lorsque les cristaux de paracétamol sont mouillés, projeter la poudre de paracétamol à l'aide d'une pelle en matière plastique. Renouveler l'opération jusqu'à l'épuisement de la poudre.

Phase 3 :

Sécher les microgranules à l'air chaud et tamiser. Contrôler l'humidité et l'uniformité de la granulométrie.

Phase 4

Préparer la quantité nécessaire de talc et de solution alcoolique de polymères méthacryliques à 12,5 %.

Phase 5 :

30   Appliquer la solution alcoolique de polymères méthacryliques en maintenant les microgranules à  $20^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$ . Projeter simultanément le talc.

Phase 6 :

35   Sécher à l'air chaud et tamiser. Contrôler l'humidité et la granulométrie des microgranules.



Phase 7 :

Effectuer, après contrôle et analyse du lot de microgranules, la mise en gélule sur une machine automatique par double alimentation de microgranule et de poudre de paracétamol. Effectuer les contrôles de conformité du produit fini.

Phase 8 :

Effectuer la mise en blister.

Phase 9 :

Effectuer la mise en étuis.

PREPARATION II

Obtention de gélules renfermant chacune 420 mg de paracétamol. (Exemple 2).

En procédant comme indiqué ci-dessus dans les modalités opératoires de la préparation I on obtient des gélules de 450 m. renfermant chacune 420 mg de paracétamol, à partir de 240 mg de paracétamol pulvérulent (moyen A) ayant une granulométrie moyenne inférieure ou égale à 100  $\mu$ m et de microgranules comprenant 80 mg de paracétamol (moyen B ; 20 mg de paracétamol cristallisé ayant des particules de dimensions comprises entre 550 et 750  $\mu$ m, et 60 mg de paracétamol pulvérulent ayant une granulométrie inférieure ou égale à 100  $\mu$ m).

On a résumé ci-après une partie des essais qui ont été entrepris avec le produit de la préparation I.

TOXICITE

La DL-50 du contenu des gélules selon la préparation I a été déterminée par voie orale. On constate que la DL-50 per os est

chez le rat mâle.....	3,7 g/kg
chez le rat femelle.....	3,7 g/kg
chez la souris mâle.....	1,2 g/kg
chez la souris femelle.....	1,1 g/kg

La toxicité du paracétamol dans la composition selon l'invention est considérablement diminuée par rapport au paracétamol en poudre qui présente en

particulier une DL-50 per os chez la souris mâle de 0,338 g/kg.

#### CINETIQUE DE LA BIODISPONIBILITE

Pour apprécier la cinétique de la biodisponibilité du paracétamol conditionné selon la préparation I ci-dessus, des essais comparatifs ont été entrepris en clinique chez des patients (10), tous volontaires, par rapport au paracétamol conditionné sous forme de comprimés renfermant chacun 500 mg d'ingrédient actif pulvérulent.

La dose administrée en double aveugle était de 1 g de paracétamol en prise unique soit 2 gélules selon la préparation I (Exemple 1) ou 2 comprimés de paracétamol (produit de référence), la prise étant absorbée avec 100 ml d'eau.

Eu égard à la bonne corrélation qui existe entre les taux sanguins et les taux salivaires de paracétamol [voir travaux de J.P. GLYNN et al., J. Pharm. Pharmac. 25, 420-421 (1973) 7], les taux salivaires du produit de référence et du produit de l'exemple 1 ont été déterminés après prélèvement de salive sans stimulation aux instants  $t = 0, + 15 \text{ mn}, + 30 \text{ mn}, + 45 \text{ mn}, + 60 \text{ mn}, + 75 \text{ mn}, + 90 \text{ mn}, + 105 \text{ mn}, + 120 \text{ mn}, + 180 \text{ mn}, + 240 \text{ mn}, + 360 \text{ mn}$  et  $+ 480 \text{ mn}$  (les échantillons de salive étant alors immédiatement congelés à  $- 20^{\circ}\text{C}$  et les dosages intervenant sous 10 jours), par spectrophotométrie dans l'ultra-violet à 245 mn, après séparation par chromatographie liquide haute pression.

On a tracé les courbes expérimentales de la concentration en paracétamol ( $\mu\text{g/ml}$ ) en fonction du temps, et déterminé les valeurs suivantes :

$\text{Asc}_{\text{exp}}$  : aire sous courbe, valeur moyenne expérimentale (de 0 à 8 h)

$\text{Asc}_{\text{inf}}$  : aire sous courbe, valeur moyenne extrapolée (de 0 à l'infini)

$T_{1/2}$  : demi-vie apparente d'élimination  
(valeur moyenne)

$T_{max}$  : moment de pics plasmatiques (valeur  
moyenne)

5  $C_{max}$  : concentration maximale expérimentale  
(valeur moyenne)

qui ont été consignés dans le tableau I ci-après

TABLEAU I

10	Paramètres	Paracétamol produit de référence		Ex1(a)
	$Asc_{exp} (h \mu g x ml^{-1})$	55,04		53,18
	$Asc_{inf} (h \mu g x ml^{-1})$	57,61		60,22
	$T_{1/2} (h)$	1,92		2,43
15	$T_{max} (h)$	0,90		1,35(b)
	$C_{max} (\mu g x ml^{-1})$	20,92		15,83(b)

## Notes

(a) selon l'invention

(b) différence statistiquement significative  
20 par rapport au paracétamol de référence

Les résultats du tableau I mettent en évidence  
l'intérêt du produit de l'exemple 1 selon l'invention  
par rapport à l'art antérieur en ce qui concerne la  
cinétique de la biodisponibilité.

25 Le produit de l'exemple 1 s'est révélé

être particulièrement intéressant dans le traitement des algies lors des essais cliniques. Les indications et posologie préconisées ont été données ci-après.

1°) Indications thérapeutiques :

- 5                    Traitement symptomatique d'affections douloureuses par exemple :
- céphalées, migraines,
  - névralgies dentaires, intercostales, faciales,
  - 10                   - dysménorrhées,
  - douleurs rhumatismales, torticolis, lumbagos, sciaticques,
  - douleurs musculaires et tendineuses, fractures, entorses,
  - 15                   - douleurs au cours des interventions O.R.L.,
  - douleurs en stomatologie (douleurs, postopératoires, douleurs après traitement orthopédique de fractures, douleurs après électrocoagulations).
  - 20                   Traitement symptomatique d'affections fébriles, par exemple : état grippal, maladies infectieuses.

2°) Posologie

- Adultes et adolescents de plus de 15 ans :
  - 25                   . dans les douleurs modérées, une à trois gélules par 24 heures
  - . dans les douleurs rebelles, une à cinq gélules par 24 heures.
- Enfants :
  - 30                   . de 13 à 15 ans : une gélule toutes les six ou douze heures environ.

REVENDECATIONS

1. Composition thérapeutique pour améliorer la cinétique de la biodisponibilité, ladite composition, qui renferme un premier moyen actif sous une forme de poudre destiné à une indication thérapeutique donnée, et un second moyen actif lié, conditionné sous forme de microgranules et destiné à la même indication thérapeutique, étant caractérisée en ce qu'elle comprend
- 50 à 70 parties en poids de moyen actif (A) sous forme de poudre, et
  - 30 à 50 parties en poids de moyen actif (B) conditionné sous forme de microgranules à partir de poudre et de cristaux dudit moyen actif (B).
2. Composition thérapeutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le moyen actif A a une granulométrie moyenne inférieure ou égale à 250  $\mu\text{m}$  ; et, en ce que les microgranules qui renferment le moyen actif B sont élaborés à partir de particules de de moyen actif ayant une granulométrie moyenne comprise entre 400 et 800  $\mu\text{m}$  et de particules de moyen actif ayant une granulométrie moyenne inférieure ou égale à 250  $\mu\text{m}$ .
3. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le moyen actif A a une granulométrie moyenne inférieure ou égale à 150  $\mu\text{m}$  ; et, en ce que les microgranules qui renferment le moyen actif B sont élaborés à partir de particules de moyen actif ayant une granulométrie moyenne supérieure à 500  $\mu\text{m}$  et inférieure ou égale à 750  $\mu\text{m}$  et de particules de moyen actif ayant une granulométrie moyenne inférieure ou égale à 150  $\mu\text{m}$ .
4. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le moyen actif A pulvérulent a une granulométrie moyenne inférieure ou égale à 100  $\mu\text{m}$  ; et, en ce que les microgranules qui renferment le moyen actif B sont élaborés à partir de cristaux

ayant une granulométrie moyenne supérieure à 500  $\mu\text{m}$  et inférieure ou égale à 750  $\mu\text{m}$ , et, de poudre ayant une granulométrie moyenne inférieure ou égale à 100  $\mu\text{m}$ .

5. Composition thérapeutique selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisée en ce que dans le moyen B le rapport pondéral des particules de moyen actif ayant une granulométrie inférieure ou égale à 250  $\mu\text{m}$  aux particules de moyen actif ayant une granulométrie moyenne comprise entre 400 et 800  $\mu\text{m}$  est compris entre 3:1 et 5:1.

6. Composition thérapeutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que les moyens A et B sont choisis parmi l'ensemble comprenant les principes actifs antalgiques et leurs mélanges.

7. Composition thérapeutique selon la revendication 6, caractérisée en ce que les moyens A et B sont constitués par le paracétamol.

8. Utilisation du paracétamol pour l'obtention d'un médicament antalgique destiné à une utilisation thérapeutique vis à vis des algies, ladite utilisation du paracétamol étant caractérisée en ce que le paracétamol intervient dans une même composition orale sous forme de poudre et sous forme de microgranules, pour améliorer la cinétique de la biodisponibilité.